厚生連医誌　第20巻　1号　6～12　2011

原　　著

第二世代抗精神病薬服薬によるアドヒアランス向上と睡眠薬離脱の可能性に関する検討（アンケート調査）

真野みずほ病院、薬剤部；薬剤師

本間多津子、石川　昭子

目的：真野みずほ病院（診療科目；精神科）の統合失調症入院患者は、環境による不眠を訴える者が多く、睡眠薬を漫然と併用している傾向がある。そこで、第二世代抗精神病薬の単剤化と適正使用、睡眠薬からの離脱の可能性について退院時指導を行った患者を対象に、外来時の睡眠状態の聞き取り調査を行ったので報告する。

方法：対象は、23名の退院時薬剤管理指導時のアドヒアランスの状態が良好でなく外来通院をする統合失調症患者である。調査期間は、2009年４月～６月の３カ月間、専用アンケート用紙を用いて、睡眠状態の満足度、睡眠薬の持ち越し効果の度合い、依存性について年齢別、罹病期間ごとに分析した。

成績：アンケート調査を行った患者23名のうち、３名は回答なし、睡眠に満足していると答えた患者は70％、満足していないと答えた患者は17％であった。睡眠薬を常用しているにもかかわらず、睡眠に満足してしない患者のいることが把握できた。そして罹病期間が長い患者は、睡眠薬を併用している期間も長く、依存（常用量依存）や耐性が強くなり、ある一定期間で不眠や症状悪化により増量になっていた。

結論：睡眠に満足していない患者は、殆どが中高年齢層で加齢や多剤併用に於ける認知機能の低下で理解力に乏しく、減量又は用法の置き換えも厳しい状態であった。しかし、我々薬剤師が服薬状況、嗜好品等の有無、環境等を確認し、個々の生活パターンに合うように処方設計の見直しを提案することによりアドヒアランスの状態を向上させることが可能である。また、若年層で罹病期間が短い患者においては、睡眠薬の依存や耐性の問題を正しく理解してもらい、睡眠薬の離脱を積極的に勧めていく事も必要と考える。睡眠薬の長期服用は患者のQOLや服薬アドヒアランスの低下の一因と考え、睡眠薬の離脱は早めに患者にアプローチしていき、場合によっては第二世代抗精神病薬の特性を生かして処方設計を組むことも考慮していかなければならない。

キーワード：統合失調症患者、睡眠薬依存、第二世代抗精神病薬、アンケート調査、アドヒアランス

緒　　言

真野みずほ病院（当院と略、診療科目；精神科、病床数158）薬剤部では、2007年６月より薬剤管理指導業務を開始した。過去２年間の薬剤管理指導業務を通して、当院での統合失調症の薬物療法は、従来の第一世代抗精神病薬多剤併用療法から第二世代抗精神病薬単剤化へと変化しつつある。

近年、第二世代抗精神病薬オランザピン(1)、クエチアピン(2)、リスペリドン(3)等の睡眠改善作用についての報告（表１）があり、この作用を利用すると、用法を就寝前にすることで、日中の眠気が回避でき、患者のQOLや服薬アドヒアランスの向上に期待がもてる。

しかし、第二世代抗精神病薬を服用していても殆どの入院患者は、環境による不眠を訴え、睡眠薬を漫然と継続していた。その有害事象として次の様な問題点がある。まず第一に耐性（長期服用による増量の必要性が生じる）、第二に依存形成（服用しないではいられなくなる）、第三に前向性健忘（中途覚醒時の出来事を記憶していない）の問題である。また最近では、特に超短時間作用型の「警告」が新設され、もうろう状態及び睡眠随伴症状（夢遊症状等）の注意喚起がなされている。また、アルコールとの併用による作用増強、更に過誤や自殺企図による大量服用の問題などもある。このような問題を回避するには、抗精神病薬の適正使用と単剤化の処方を検討していく必要があると思われる。

そこで今回、退院時薬剤管理指導におけるアドヒアランスの評価、処方に関する訴え（表２）を基に作成したアンケートによる外来患者の睡眠状態の聞き取り調査を行い、更に第二世代抗精神病薬を適正使用することで睡眠薬からの離脱、単剤化を目標にアプローチを行ったので報告する。

対 象 と 方 法

対象は、過去に退院時薬剤管理指導を行った結果、アドヒアランスの評価､処方に関することNo.１～３(表２）の評価が可、不良の外来患者23名、年齢は20代～60代の統合失調症患者である。対象患者のジアゼパム換算量を調査し、2009年４月～６月の３ヶ月間、専用アンケート用紙(図１)を用いて、睡眠状態の満足度、睡眠薬の持ち越し効果の度合い、依存性について年齢

別、罹病期間ごとに分析した。

結　　果

1．患者背景について

対象患者の性別は男性が48%、女性が52%であり、性別による偏りはみられなかった（図２－A）。年齢別の割合は、20代、30代が９%、40代が26%、50代が52%、60代以上が４%であり、50代の回答が一番多く得られた（図２－B）。

2．ジアゼパム換算量

ジアゼパム換算量とは、他のベンゾジアゼピンをジアゼパム同等量で換算した量で、通常１日に30mg以下を長期間（３ヶ月間）にわたって服用した場合、断薬時に離脱症状が出現するといわれている。

この対象患者のジアゼパム換算量（図３）は、平均6.07mgで、バラつきがあるが、罹病期間10年前後、41年以上で15mgの患者もいる。中には、レボメプロマジンの量が75mgで高用量の患者もみられた。

3．アンケート調査の結果

問１の睡眠満足度については、アンケート調査を行った患者23名のうち、３名は回答なし。睡眠に満足していると答えた患者は70%、満足していないと答えた患者は17%であった（図４）。睡眠に不満がある患者の内訳は、年齢別では40～50代（図５）、罹病期間では、21～30年（図８）に多くみられた。

問２の睡眠に不満がある理由は、寝つきが悪い（入眠困難）２名、夜中に目が覚める（中途覚醒）２名、朝早く目が覚める（早朝覚醒）１名、他理由は不明であった。

問３の朝はスッキリ起きられますか？では、起きられない患者は、年齢別では50代（図６）に多く、罹病期間21～30年（図９）に多くみられ、翌朝時の眠気持ち越し効果があると考えられる。

問４の朝スッキリ起きられない理由は、追加眠剤を服用している、寝る時間が遅い、夕食後と就寝前薬を一緒に服用している等であるが、その他はわからないと答えている。

問５の睡眠薬を飲むことに抵抗ないと答えた患者は、年齢別では40代、50代（図７）であるのに対し、罹病期間６年以上で急増している（図10）。

考　　察

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の依存形成は、高用量でなければ比較的少ないとされているという説また低用量でも１ヶ月以上継続服用すると形成されるという報告もある。実際、睡眠薬の依存形成は、何年以上であるのか、どの系統で依存耐性がつきやすいか等今後詳細に調査していく必要があると考える。

睡眠薬の用量は、ジアゼパム換算量で換算すると比較的少量で特に問題はなさそうである。しかし、今回のアンケート調査により、睡眠薬を常用しているにもかかわらず、睡眠に満足している患者は意外に少ないことが把握でき、睡眠に不満がある患者、朝スッキリ起きられない患者は、いずれも40～50代、罹病期間21～30年の中高年齢層にみられた。またこのような患者は、睡眠薬の服用時間が不規則であったり、ともすれば追加眠剤を漫然と服用し続けている傾向があることが示された。

睡眠薬を飲み続けることに抵抗ないと答える患者は、罹病期間６年以上で急増していることから、睡眠薬の依存は比較的早い時期に依存が生じていると考えられる。つまり、中高年齢層では、睡眠薬を併用している期間も長く、ある一定期間で依存や耐性が強くなっていると考えられる。そしてそれにより処方量が増量となり、睡眠薬の持ち越し効果が発現し、アドヒアランスが低下しているものと結論づける。更にこの年齢層の患者は、加齢や多剤併用に於ける認知機能の低下で理解力に乏しく、用法の置き換えも困難で厳しい状態であった。しかし、薬剤師が服薬状況、嗜好品等の有無、環境等を確認し、個々の生活パターンに合うように処方設計の見直しを提案することによりアドヒアランスの状態を向上させることが可能である。また、若年層で罹病期間が短い患者においては、睡眠薬の依存や耐性の問題を正しく理解してもらい、睡眠薬の離脱を積極的に勧めていく事も必要と考える。

退院後、服薬継続困難で再発を繰り返す患者が後を絶たない。今回アンケートに協力してくれた患者の中でも、症状悪化により、処方変更、増量、入院となっている患者も半数ほどいるのが現状である。当院では、退院後の服薬ケアは、訪問看護やディケア等によって行われ、薬剤師の関与は少ない。実際アプローチをしたがためにアドヒアランスが結果的に不良となるケースも考えられ、このような状況での聞き取り調査は、非常に困難でアプローチ方法も慎重に行う必要があった。しかし、薬剤師が今回の調査を行うにあたって、退院後も定期的にアドヒアランスの状態を評価し、個々の指導ツールの見直しをするきっかけとなったと結論づける。

以上より、患者のアドヒアランスが良好でなければ服薬継続できないことを念頭において、退院後も個々のプロブレムリストに則って、今後とも外来での継続したアドヒアランスの向上に努力していきたい。

文　　献

1．善本正樹、穂積慧．Olanzapineが慢性期統合失調症患者の睡眠障害に著効した３例．精神科治療学 2008；23：759－64.

2．Cohrs S.Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. Psychopharmacology 2004；174（3）：421－9.

3．森康浩、兼本浩介祐、安藤琢弥．Risperidone内用液剤を使用した効果的な薬剤整理－睡眠導入剤の整理を中心に．臨床精神薬理．2006；9：1245－50.

英　文　抄　録

Original article

Questionary investigation about the improvement of adherence of second generation antipsychotic medicine and

the secession of sleeping drugs among schizophrenia patients

Mano-Mizuho Hospital, Department of medicine ; Pharmacist
Tazuko Honma, Syouko Ishikawa

Purpose : As for the schizophrenia inpatients of Mano-Mizuho Hospital in Sado, psychiatric speciality, most patients complained of sleeplessness by the stress of a new hospital environment. Therefore many patients depended on sleeping drugs. We performed the discharge guidance about the secession of sleeping drugs by the adherence of single second-generation-antipsychotic therapy. In this study we performed the questionary investigation of the sleep state in our outpatients.

Method : Twenty-three outpatients of poor adherence at the discharge guidance were studied from April to June, 2009. Our questionnaire consisted of the sleep satisfaction, the degree of the carrying-over effect of the sleeping drug, and the drug dependency.

Results : The questionary survey could not be done in three patients, about 70% of other patients became satisfied with sleep. The other 17% patients were unable to get and adequate sleep in spite of taking sleeping drugs. The longer the disease duration was, the stronger the dependence and tolerance of sleeping drugs was after a limited time period of medication.

Conclusion : Most patients dependent on sleeping drugs were over middle age groups, poor recognition function, taking multiple drug combination, and overuse of sleeping drugs. However, pharmacists could establish the fair adherence design matching each individual life pattern by considering their favorite goods and environments. In addition, it was important that the dependence on the sleeping drugs should be understood in young patients of short disease duration. Long-term taking sleeping drugs induced poor state of QOL and drug adherence. The earlier approaches on the secession of the excess sleeping drugs were recommended with an adherence of the second generation antipsychotic drugs for a good sleep.

Keyword : Schizophrenia patient, sleeping drug dependence, second generation antipsychotic drugs, questionary investigation, adhererence

表1　抗精神病薬作用・副作用一覧一部抜粋

厚生連真野みずほ病院

◎:多い　○:中程度　△:少ない　×:ない

分類			商品名	一般名	適応				副作用	受容体親和性			
					陽性症状	鎮静(睡眠作用)	陰性症状	不安、抑うつ 強迫性障害等	過鎮静(催眠)	D2(ドパミン)抗幻覚、妄想作用(陽性症状への効果)	5-HT(セロトニン)陰性症状への効果	α1 鎮静作用(精神運動興奮(不安・妄想への効果))	H1(ヒスタミン)鎮静作用(精神運動興奮への効果)眠気、食欲亢進
定型的抗精神病薬	フェノチアジン系	高	フルメジン フルデカシン	フルフェナジン	◎				△	◎	△	○~◎	○~◎ ○
		中	ニューレプチル	プロペリシアジン	○~◎		△~○		○	○~◎	△~○	◎	△
		低	コントミン	塩酸クロルプロマジン	○~◎	◎	○	○	◎	○	△	○~◎	◎
			レボトミン	レボメプロマジン	○~◎	◎		○	◎	○	△	○~◎	◎
	ブチロフェン系	高	トロペロン	チミペロン	◎				△	◎	△~○	△	
			セレネース ハロマンス	ハロペリドール	◎		△~○	○ ×	×~△	◎	△	△~○	△ ○
		中	インプロメン	ブロムペリドール	○~◎		△~○	×	△~○	○~◎		△	△
		低	プロピタン	塩酸フロピパミド		◎			◎			△~○	◎
	ベンズアミド系	中	バルネチール	スルトプリド					○			△	
			ドグマチール	スルピリド	○			○	△			△	△
		低	グラマリール	塩酸チアプリド	○~◎						×	×	×
		高	エミレース	ネモナプリド	◎				△		△	△	△
	その他	中	クロフェクトン	塩酸クロカプラミン	○~◎						○	△~○	○
			クレミン	塩酸モサプラミン							○	△~○	◎
			ホーリット	オキシペルチン						△	△	△~○	○
		低	ロドピン	ゾテピン		◎			◎	○	△	○	◎
非定型的抗精神薬	SDA		リスパダール	リスペリドン	◎	○	○		△~○	◎	◎	◎	○~◎
			ルーラン	塩酸ペロスピロン	○	△			△	○	◎	△	○
			ロナセン	ブロナンセリン		×							
	MARTA		セロクエル	フマル酸クエチアピン		◎			○~◎	△	△~○	△~○	○~◎
			ジプレキサ	オランザピン	◎	◎			○	△~○	○~◎	△~○	○~◎
	DSS		エビリファイ	アリピプラゾール	○~◎	×			×~△	○	△	×	○

表２　アドヒアランスの評価；処方に関すること

アドヒアランスの状態に応じた指導

	問題点	評価	アプローチ / アウトカム
A. 処方に関すること		○良　△可　×不良	
1	**飲みにくい** 薬の形状、味、臭い、服用量、服用回数が多い、咳反射低下（向精神薬など）、物が飲み込みにくい（ジストニア、ジスキネジア）などの服薬困難。		一包化など簡便にできるようにし、残すことなく服用できているか、飲みにくい薬はないか観察する。 ノーズカットコップ、オブラート、（嚥下補助用）ゼリー、OD錠、液剤の使用（OD錠がたとえ1つでも飲水量減らせる）。 散薬・粉砕の検討。 デポ剤の検討。 １日１～２回の服用でいい場合もあるので、いつ（昼など）飲みたくないか、服用回数が減らせるか処方の検討。 咳反射低下による誤嚥性肺炎には咳を促進する薬（ACE阻害薬）の考慮。
2	**副作用に悩ませられる** 不快な服薬体験がある。		しだいに消えることもあることと消えない場合の対処法（薬の減量、変更、副作用予防薬の服用など）を検討。
3	**使用薬剤の評価** 薬の効果が不十分、効果発現が遅い、服用しないと体調がいい（飲むと悪くなる）、医師に適当に飲むように言われた（不安時など）。		使用薬剤の評価、本人の薬への評価を聞く、作用発現時期が遅いことがあることの説明、屯用指示などを明確にする。

1. 現在、あなたは自分の睡眠に満足していますか？　　はい　　いいえ
2. 1 で「いいえ」と答えた方にお聞きします。その理由は何ですか？
   - 寝つきが悪い
   - 夜中に途中で目が覚める
   - 朝早く目が覚める
3. 朝は、スッキリ起きれますか？　　はい　　いいえ
4. 3 で「いいえ」と答えた方にお聞きします。それは、なぜか自分で分かりますか？

   例 ・ 追加眠剤を飲んでいる（服用時間は、10 時前 or10 時以降）
   - 寝る時間が遅い
   - 夜中にトイレに起きる（1 回、2 回、それ以上）

   他に理由があったら、教えてください。
5. 睡眠薬を飲むことに抵抗を感じますか？または、「症状が良くなったら飲まなくてもいいのでは」と思いますか？
   はい　　いいえ

図１　睡眠に関するアンケート

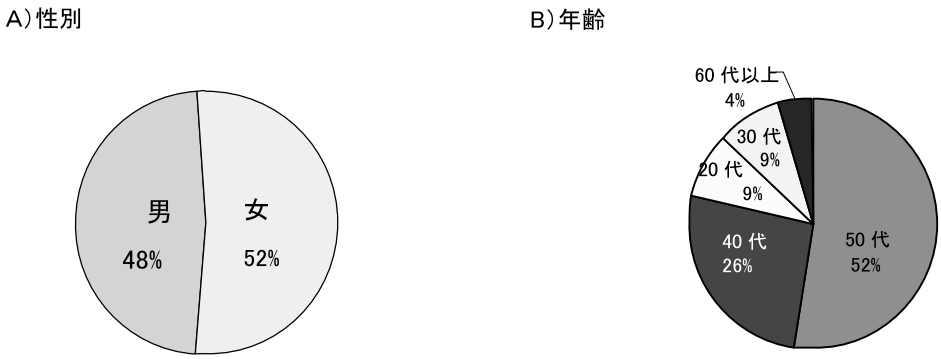

図２　患者の性別および年代別の割合

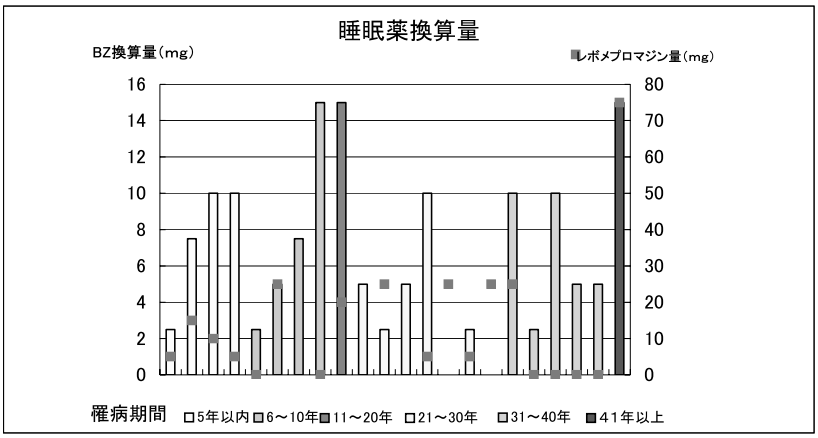

図３　対象患者の睡眠薬ジアゼパム換算量

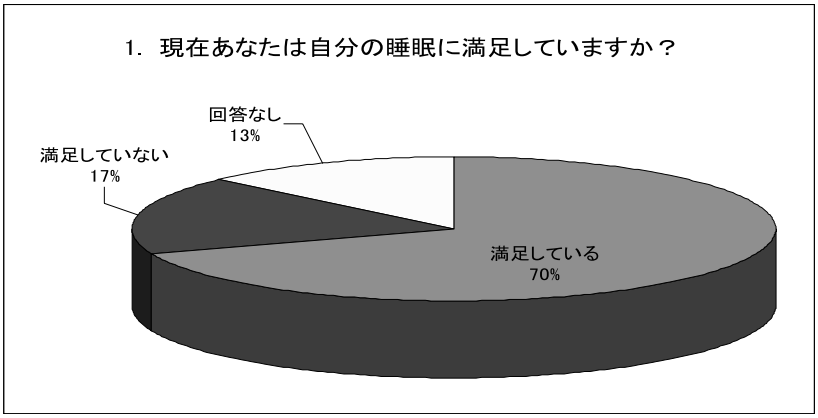

図４　睡眠満足度の割合

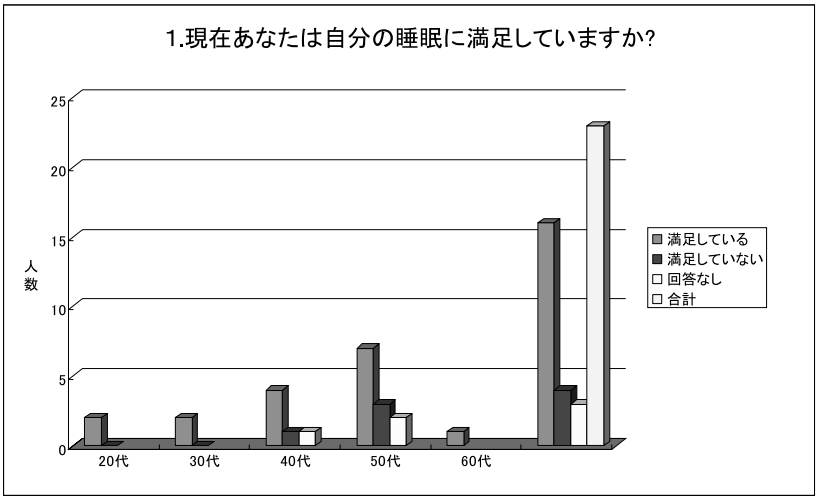

図５　年齢別による睡眠満足度

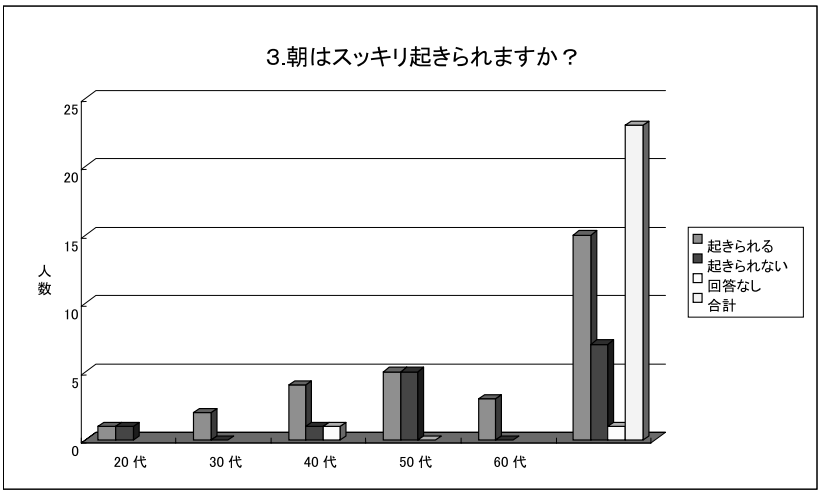

図６　年齢別による眠気持ち越し効果の度合い

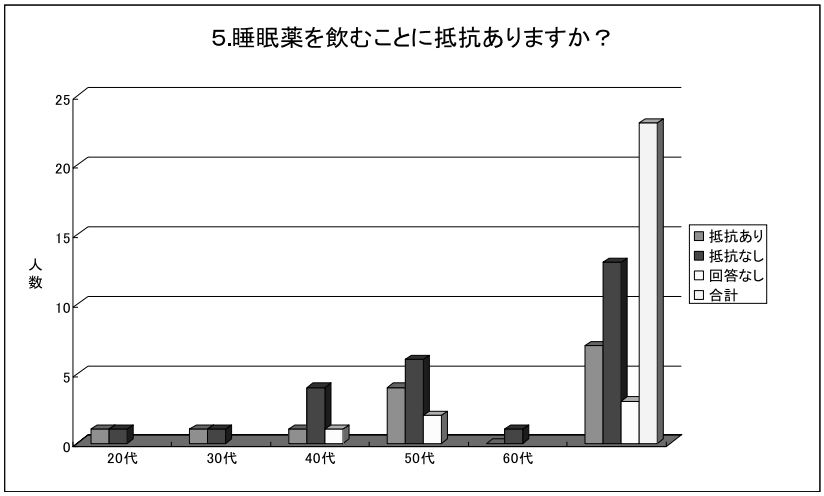

図７　年齢別による睡眠薬に対する抵抗の有無

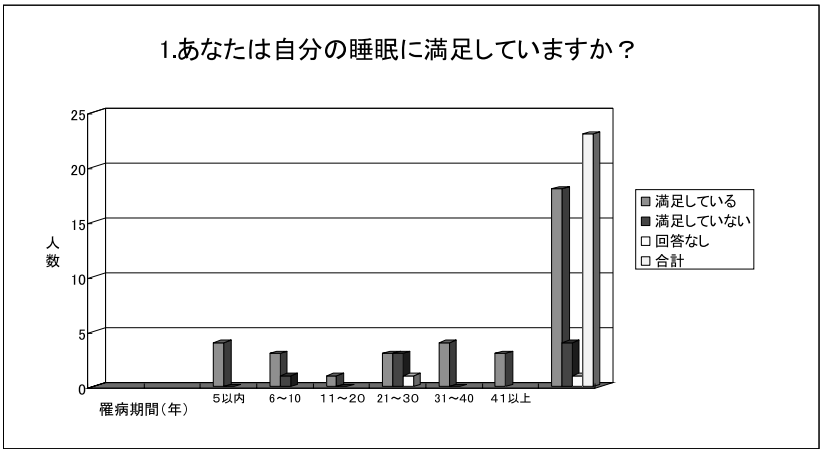

図８　罹病期間による睡眠満足度

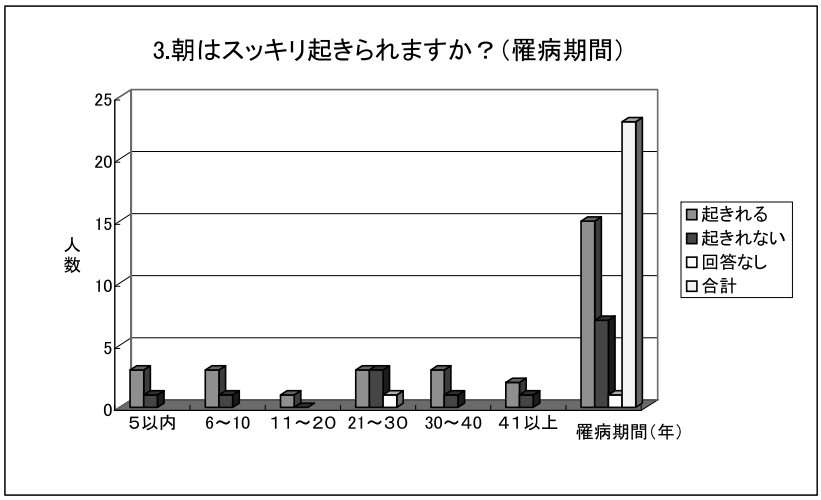

図９　罹病期間による眠気持ち越し効果の度合い

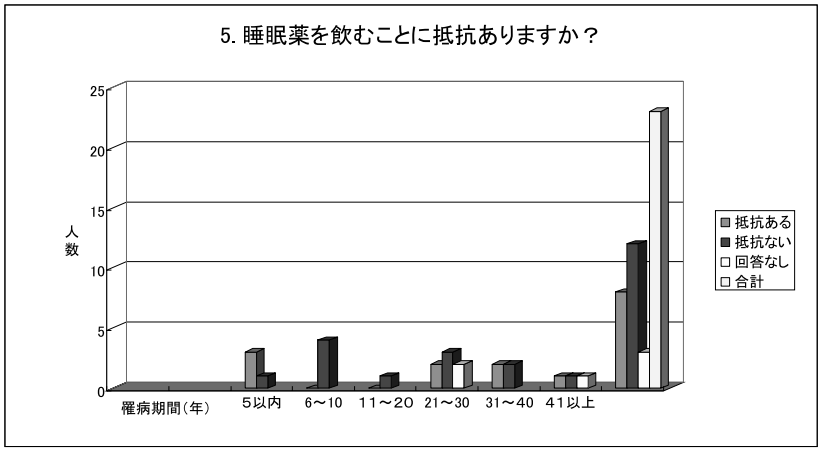

図10　罹病期間による睡眠薬に対する抵抗の有無

2010／11／04　受付（2011－05）